

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 516 141**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2011 E 11715193 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 2558472**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ditiina-tetracarboxi-diimidaz**

30 Prioridad:

16.04.2010 US 325081 P
14.04.2010 EP 10159900

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.10.2014

73 Titular/es:

BAYER CROPSCIENCE AG (100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

HIMMLER, THOMAS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 516 141 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

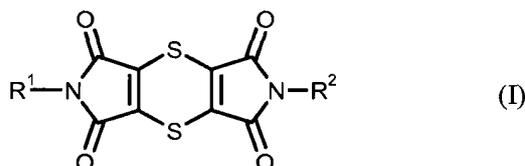
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de ditiina-tetracarboxi-diimidaz

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de ditiina-tetracarboxi-diimidaz.

Como tales ditiina-tetracarboxi-diimidaz ya son conocidas. También se sabe que estas ditiina-tetracarboxi-diimidaz pueden ser usadas como antihelmínticos contra parásitos internos de animales, más particularmente los nematodos, y tienen actividad insecticida (cf. documento US 3364229). Se sabe, además, que ciertas ditiina-tetracarboxi-diimidaz poseen actividad antibacteriana y tienen una cierta actividad contra micosis humanos (cf. *Il Farmaco* 2005, 60, 944-947). Se sabe, además, que las ditiina-tetracarboxi-diimidaz se pueden usar como pigmentos en fotorreceptores electrofotográficos o como colorantes en pinturas y polímeros (cf. JP-A 10-251265, PL-B 143 804).

10 Ditiina-tetracarboxi-diimidaz de Fórmula (I)



en la que:

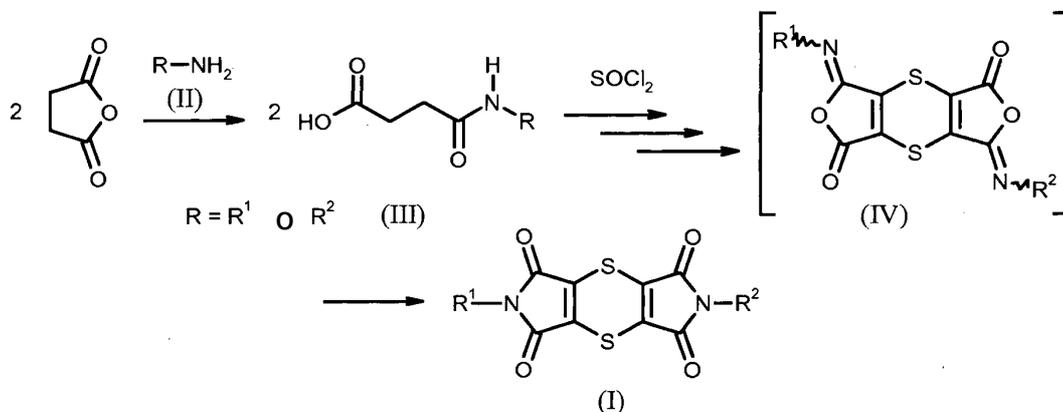
R^1 y R^2 son iguales o diferentes, y son hidrógeno, o son alquilo C_1-C_8 que está dado el caso sustituido una o más veces con halógeno, $-OR^3$, $-COR^4$, son cicloalquilo C_3-C_7 que está dado el caso sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 , o son arilo o aril (alquilo C_1-C_4), cada uno de los cuales está dado el caso sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , $-COR^4$ o sulfonilamino,

R^3 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o alquilcarbonilo C_1-C_4 o es arilo que está dado el caso sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 ,

R^4 representa hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , o alquilo alcoxi C_1-C_4 ,

20 se pueden preparar en varias formas conocidas.

Por ejemplo, en un procedimiento conocido (cf. *Synthetic Communications* 2006, 36, 3591-3597), en una primera etapa, el anhídrido succínico se hace reaccionar con una amina de Fórmula (II), dado el caso en presencia de un diluyente. Posteriormente, las monoamidaz succínicas resultantes de la Fórmula (III) se hacen reaccionar entonces con un gran exceso de cloruro de tionilo en presencia de dioxano como diluyente a temperatura ambiente, para dar, finalmente, en una secuencia de numerosas etapas de reacción, las ditiina-tetracarboxi-diimidaz de Fórmula (I). Las ditiina-tetracarboxi-diimidaz son, si se desea, aisladas directamente de la mezcla de reacción o por filtración después de la adición de agua. Dependiendo de las condiciones de reacción (diluyentes) y la naturaleza de los radicales R, es posible en ciertas circunstancias aislar las ditiina-diisoimidaz de Fórmula (IV) antes de que se conviertan en las ditiina-tetracarboxi-diimidaz de Fórmula (I):

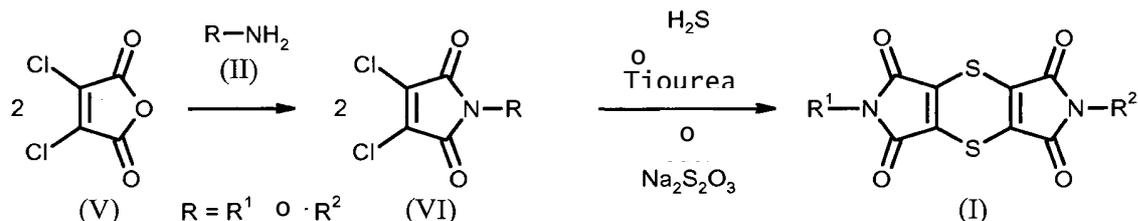


30

Las desventajas de este procedimiento son el largo tiempo de reacción, así como el resultado donde, o bien los rendimientos obtenidos en general no exceden de aproximadamente el 30-40 % de los teóricos, o bien las purzas de los productos aislados son insuficientes. Además es una desventaja, que en el caso de tratamiento acuoso de la

mezcla de reacción, se destruyen grandes cantidades de cloruro de tionilo; los gases formados (SO_2 y HCl) tienen que ser eliminados. Asimismo, un inconveniente es el hecho de que, por experiencia, el producto no se obtiene en una porción. En cambio, es frecuente el caso de que, tras el aislamiento inicial de producto por filtración, precipita más producto del filtrado después de mucho tiempo de sedimentación (durante la noche, por ejemplo), y debe ser aislado de nuevo por filtración. De vez en cuando esta operación se debe realizar una vez más. Este procedimiento es muy laborioso y consume mucho tiempo.

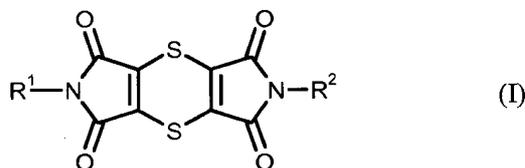
En otro procedimiento adicional conocido (cf. el documento US 3364.229; *Chem. Ber.* 1967, 100, 1559-1570), en una primera etapa, el anhídrido dicloro-maleico de Fórmula (V) se hace reaccionar con una amina de Fórmula (II), dado el caso en presencia de un diluyente. Posteriormente, las dicloro-maleimidias resultantes de Fórmula (VI) se hacen reaccionar luego con un compuesto donador de azufre (por ejemplo sulfuro de hidrógeno, tiourea o tiosulfato de sodio):



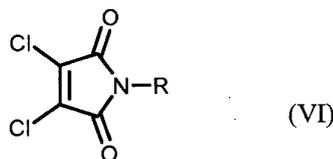
Este procedimiento tiene la desventaja de que, por ejemplo, operar con el sulfuro de hidrógeno gaseoso altamente tóxico, es desde el punto de vista técnico muy difícil y costoso en tiempo. Cuando se usa tiourea se obtienen productos secundarios no deseados junto con el producto objetivo, y son muy difíciles de eliminar y empeoran los rendimientos alcanzables. Si se usa tiosulfato de sodio, el rendimiento descrito es insuficiente para un proceso industrial.

Por consiguiente sigue existiendo una necesidad de un procedimiento de preparación técnicamente sencillo y económico para ditiina-tetracarboxi-diimidias de Fórmula (I).

Se ha encontrado un nuevo procedimiento para la preparación de ditiina-tetracarboxi-diimidias de Fórmula general (I).



en la que R^1 y R^2 tienen los significados que se ha indicado anteriormente, caracterizado porque se hacen reaccionar dicloro-maleimidias de Fórmula (VI)



en la que R es R^1 o R^2

con un tiosulfato inorgánico en un disolvente o mezcla disolventes, en una relación molar entre 1,3 y 1,6 moles de tiosulfato por mol de dicloro-maleimida de la Fórmula (VI).

Las dicloro-maleimidias usadas como materiales de partida para llevar a cabo el procedimiento de la invención se pueden definir por la Fórmula (VI), R tiene el significado de R^1 o R^2 .

R^1 y R^2 son preferiblemente idénticos o diferentes y preferiblemente son hidrógeno, o son alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ que está dado el caso sustituido una o más veces con flúor, cloro, bromo, $-\text{OR}^3$ o $-\text{COR}^4$, o son cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$ que está dado el caso sustituido una o más veces con cloro, metilo o trifluorometilo, o son fenilo o fenil (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$) cada uno de los cuales está dado el caso sustituido una o más veces con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, $-\text{COR}^4$ o sulfonilamino.

R^1 y R^2 son, de modo especialmente preferido, idénticos o diferentes y más preferiblemente son hidrógeno, o son $\text{C}_1\text{-C}_4$ que está dado el caso sustituido una o más veces con flúor, cloro, hidroxilo, metoxi, etoxi, metilcarbonilo o carboxilo, o son $\text{C}_3\text{-C}_7$ -cicloalquilo que está dado el caso sustituido una o más veces con

cloro, metilo o trifluorometilo; o son fenilo, bencilo, 1-fenetilo, 2-fenetilo o 2-metil-2-fenetilo cada uno de los cuales está dado el caso sustituido una a tres veces con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, $-\text{COR}^4$ o sulfonilamino.

5 R^1 y R^2 son muy preferiblemente idénticos o diferentes y muy preferentemente son hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2,2-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo, o son ciclopropilo o ciclohexilo cada uno de los cuales está dado el caso sustituido con cloro, metilo o trifluorometilo.

R^1 y R^2 son, de modo más especialmente preferido, simultáneamente metilo.

R^3 es preferiblemente hidrógeno, metilo, etilo, metilcarbonilo o etilcarbonilo, o es fenilo que está dado el caso sustituido una o más veces con flúor, cloro, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o trifluorometilo

10 R^3 es más preferiblemente hidrógeno, metilo, fenilo o metilcarbonilo.

R^4 es preferentemente hidroxilo, metilo, etilo, metoxi o etoxi.

R^4 es más preferiblemente hidroxilo o metoxi.

Como material de partida se prefiere particularmente usar N-metil-dicloro-maleimida (VI-1), $\text{R} = \text{Me}$, dando como producto final el compuesto (I-1) 2,6-dimetil-1H,5H[1,4]ditiina[2,3-c:5,6-c']dipirrol-1,3,5,7(2H, 6H)tetróna.

15 Si se usa dicloro-maleimida (VI-2), $\text{R} = \text{H}$, como material de partida, se obtiene como producto final el compuesto (I-2) 1H,5H [1,4]ditiina[2,3-c:5,6-c']dipirrol-1,3,5,7(2H,6H)tetróna.

20 Como tiosulfato es posible, en principio, usar todos los tiosulfatos inorgánicos solubles, tales como, por ejemplo, tiosulfato de litio, tiosulfato de sodio, tiosulfato de potasio, tiosulfato de cesio, tiosulfato de magnesio o tiosulfato de amonio. Se prefiere el uso de tiosulfato de sodio, tiosulfato de potasio o tiosulfato de amonio, más preferiblemente tiosulfato de sodio. Por supuesto, es también posible usar mezclas de estas sales.

Los términos "tiosulfato" y "sal de tiosulfato" también pretenden incluir hidratos de estas sales, cuando los haya.

El tiosulfato se usa en cantidades entre 1,3 y 1,6 moles por mol de dicloro-maleimida de la Fórmula (VI).

25 El tiosulfato puede ser añadido a la mezcla de reacción en forma sólida o como una solución, en agua, por ejemplo. Si procede, el tiosulfato también se puede añadir en forma líquida como una masa fundida. Así, por ejemplo, tiosulfato de sodio pentahidratado funde entre 45 °C. y 50 °C. Se prefiere añadir el tiosulfato como una solución en agua.

La temperatura de reacción en el procedimiento de la invención puede variar dentro de amplios límites y se encuentra entre 0 °C y 200 °C. Con el fin de obtener rendimientos espacio-tiempo satisfactorios, se prefiere operar a temperaturas de entre 20 °C y 180 °C, más preferiblemente entre 30 °C. y 150 °C.

30 El tiempo de reacción en el procedimiento de la invención está entre 10 minutos y 24 horas. Se prefiere operar durante entre 30 minutos y 12 horas, más preferiblemente entre 1 y 6 horas.

35 Como disolventes adecuados para el procedimiento de la invención son agua, dimetilsulfóxido, sulfolano, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, terc-butanol, ciclopentanol, ciclohexanol, etilenglicol y éter monometílico de etilenglicol, ésteres tales como acetato de metilo y acetato de etilo, amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona, éteres tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo y benzonitrilo, cetonas tales como acetona, metil-etilcetona, metil-isobutilcetona y pinacolona, o mezclas de estos diluyentes. Se prefiere el uso de agua, dimetilsulfóxido, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, terc-butanol, ciclohexanol, etilenglicol, acetato de metilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, acetona, metil-etil cetona, metil-isobutilcetona, o mezclas de estos diluyentes.

40 De modo especialmente preferido se usan mezclas de agua y metanol, etanol, propanol, isopropanol, acetato de metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo o acetona.

El procedimiento de la invención se ilustra por, pero no se limita a, los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

45 Una solución de 90 g [0,5 mol] de N-metil-dicloro-maleimida (VI-1) en 875 ml de metanol se pone a temperatura ambiente y, en el transcurso de aproximadamente 10 minutos, se añade una solución de 110,7 g [0,7 mol] de tiosulfato de sodio en 188 ml de agua gota a gota, durante los cuales la temperatura interior se eleva a 42 °C. Después de terminar la adición, la temperatura se eleva a 60 °C y la mezcla se agita a esta temperatura durante 4 horas. Después

la mezcla de reacción se enfría a 10 °C, y el sólido se aisló por filtración con succión, se lava tres veces, cada vez con 150 ml de agua, y luego con 100 ml de MeOH y se seca. Se obtienen 53,7 g de un sólido verde, que según el análisis por HPLC se compone, respecto al material de referencia, de hasta un 98,4 %, basado en el área, del compuesto (I-1), correspondiente a un rendimiento de 74,9 % del teórico.

5 **Ejemplo 2 (ejemplo comparativo)**

Una solución de 18 g [0,1 mol] de N-metil-dicloro-maleimida (VI-1) en 100 ml de metanol se pone a 65 °C y, en el transcurso de aproximadamente 10 minutos, se añade gota a gota una solución, asimismo calentada a 65 °C, de 29,77 g [0,12 mol] de tiosulfato de sodio pentahidratado en 100 ml de agua. Después de terminar la adición, la mezcla se agita durante 1 hora más a 65 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfría a 15 °C, se añaden 17 ml de agua, y se agita durante 15 minutos. A continuación, el sólido se aísla por filtración con succión, se lavó con 70 ml de agua y luego 30 ml de MeOH y se secó. Se obtienen de esta manera 10,1 g de sólido verde oscuro, que según el análisis por HPLC está formado respecto al material de referencia por hasta un 97,76 por ciento en peso del compuesto (I-1), correspondiente a un rendimiento de 70 % del teórico.

Ejemplo 3

Una solución de 18 g [0,1 mol] de N-metil-dicloro-maleimida (VI-1) en 100 ml de metanol se pone a 65 °C. y, en el transcurso de aproximadamente 10 minutos, se añade gota a gota una solución, asimismo calentada a 65 °C, de 34,73 g [0,14 mol] de tiosulfato de sodio pentahidratado en 100 ml de agua. Después de terminar la adición, la mezcla se agita durante 1 hora más a 65 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfría a 15 °C, se añaden 17 ml de agua, y se agita durante 15 minutos. A continuación, el sólido se aísla por filtración con succión, se lava con 70 ml de agua y luego 30 ml de MeOH, y se seca. Se obtienen de esta manera 11,3 g de un sólido de color verde oscuro, que según el análisis por HPLC está formado respecto al material de referencia por hasta un 95,9 por ciento, en peso del compuesto (I-1), correspondiente a un rendimiento de 76,8 % del teórico.

Ejemplo 4

Una solución de 18 g [0,1 mol] de N-metil-dicloro-maleimida (VI-1) en 100 ml de metanol se pone a 65 °C. y, en el transcurso de aproximadamente 10 minutos, se añade gota a gota una solución, asimismo calentada a 65 °C, de 37,22 g [0,15 mol] de tiosulfato de sodio pentahidratado en 100 ml de agua. Después de terminar la adición, la mezcla se agita durante 1 hora más a 65 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfría a 15 °C, se añaden 17 ml de agua, y se agita durante 15 minutos. A continuación, el sólido se aísla por filtración con succión, se lava con 70 ml de agua y luego 30 ml de MeOH y se seca. Se obtienen de esta manera 10,65 g de un sólido de color verde oscuro, que según el análisis HPLC está formado respecto al material de referencia por hasta un 98 por ciento en peso del compuesto (I-1), correspondiente a un rendimiento de 73,9 % del teórico.

Ejemplo 5

Una solución de 18 g [0,1 mol] de N-metil-dicloro-maleimida (VI-1) en 100 ml de metanol se pone a 65 °C, y, en el transcurso de aproximadamente 10 minutos, se añade gota a gota una solución, asimismo calentada a 65 °C, de 39,7 g [0,16 mol] de tiosulfato de sodio pentahidratado en 100 ml de agua. Después de terminar la adición, la mezcla se agita durante 1 hora más a 65 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfría a 15 °C, se añaden 17 ml de agua, y se agita durante 15 minutos. A continuación, el sólido se aísla por filtración por succión, se lava con 70 ml de agua y luego 30 ml de MeOH y se seca. Se obtienen de esta manera 10,4 g de un sólido de color verde oscuro, que según el análisis HPLC está formado respecto al material de referencia por hasta un 97,3 por ciento en peso del compuesto (I-1), correspondiente a un rendimiento de 71,7 % del teórico.

Ejemplo 6

Una solución de 360 g [2 mol] de N-metil-dicloro-maleimida (VI-1) en 3500 ml de metanol se pone a temperatura ambiente y, en el transcurso de aproximadamente 20 minutos, se añade gota a gota una solución de 442,8 g [2,8 mol] de tiosulfato de sodio en 750 ml de agua. Después de terminar la adición, la temperatura se eleva a 60 °C y la mezcla se agita a esta temperatura durante 4 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfría a 15 °C, se añaden 250 ml de agua, y se agita durante 10 minutos. A continuación, el sólido se aísla por filtración con succión, se lava con 1200 ml de agua y luego con 600 ml de MeOH y se seca. Se obtienen de esta manera 210,2 g de un sólido de color verde oscuro, que según el análisis HPLC está formado respecto al material de referencia por hasta un 97,9 por ciento en peso del compuesto (I-1), correspondiente a un rendimiento de 72,9 % del teórico.

50 **Ejemplo 7 (ejemplo comparativo)**

Una solución de 7,2 g [0,04 mol] de N-metil-dicloro-maleimida (VI-1) en 70 ml de metanol se pone a temperatura ambiente y, en el transcurso de aproximadamente 10 minutos, se añade gota a gota una solución de 10,74 g [0,068 mol] de tiosulfato de sodio en 23 ml de agua. Después de terminar la adición, la temperatura se eleva a 60 °C y la

mezcla se agita a esta temperatura durante 4 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfría a 15 °C, se añaden 10 ml de agua, y se agita durante 10 minutos. A continuación, el sólido se aísla por filtración con succión, se lava con 35 ml de agua y luego 10 ml de MeOH y se seca. Se obtienen de esta manera 3,83 g de un sólido verde, que según el análisis HPLC está formado respecto al material de referencia por hasta un 94,7 por ciento en peso del compuesto (I-1), correspondiente a un rendimiento de 64,2 % del teórico.

Ejemplo 8 (ejemplo comparativo)

Una solución de 7,2 g [0,04 mol] de N-metil-dicloro-maleimida (VI-1) en 70 ml de metanol se pone a temperatura ambiente y, en el transcurso de aproximadamente 10 minutos, se añade gota a gota una solución de 12,64 g [0,08 mol] de tiosulfato de sodio en 27 ml de agua. Después de terminar la adición, la temperatura se eleva a 60 °C y la mezcla se agita a esta temperatura durante 4 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfría a 15 °C, se añaden 10 ml de agua, y se agita durante 10 minutos. A continuación, el sólido se aísla por filtración con succión, se lava con 35 ml de agua y luego 10 ml de MeOH y se seca. Se obtienen de esta manera 2,5 g de un sólido verde, que según el análisis HPLC está formado respecto al material de referencia por hasta un 83,7 %, basado en el área del compuesto (I-1), correspondiente a un rendimiento de 37 % del teórico.

Ejemplo 9

Una solución de 18 g [0,1 mol] de N-metil-dicloro-maleimida (VI-1) en 100 ml de etanol se pone a 75 ° C. y, en el transcurso de aproximadamente 10 minutos, se añade gota a gota una solución, asimismo calentada a 75 °C, de 34,73 g [0,14 mol] de tiosulfato de sodio pentahidratado en 100 ml de agua. Después de terminar la adición, la mezcla se agita durante 1 hora más a 75 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfría a 15 °C, se añaden 17 ml de agua, y se agita durante 15 minutos. A continuación, el sólido se aísla por filtración con succión, se lavó con 70 ml de agua y luego 30 ml de EtOH y se seca. Se obtienen de esta manera 11,0 g de un sólido de color verde oscuro, que según el análisis HPLC está formado respecto al material de referencia por hasta un 97 por ciento en peso del compuesto (I-1), correspondiente a un rendimiento de 75,5 % del teórico.

Ejemplo 10 (ejemplo comparativo)

Una solución de 7,2 g [0,04 mol] de N-metil-dicloro-maleimida (VI-1) en 70 ml de metanol se pone a temperatura ambiente y, en el transcurso de aproximadamente 10 minutos, se añade gota a gota una solución de 6,52 g [0,044 mol] de tiosulfato de amonio en 15 ml de agua. Después de terminar la adición, la temperatura se eleva a 45 °C y la mezcla se agita a 45 °C durante 2 horas. Después la mezcla de reacción se enfría a 10 °C, se agita durante 10 minutos más, y luego el sólido se aísla por filtración con succión, se lava con 35 ml de agua y luego 10 ml de MeOH, y se seca. De esta manera se obtienen 3,50 g de un sólido, que según el análisis HPLC está formado respecto al material de referencia por hasta un 97,1 por ciento en peso del compuesto (I-1), correspondiente a un rendimiento de 60,2 % del teórico.

Ejemplo 11

Una solución de 7,2 g [0,04 mol] de N-metil-dicloro-maleimida (VI-1) en 70 ml de metanol se pone a temperatura ambiente y, en el transcurso de aproximadamente 10 minutos, se añade gota a gota una solución de 8,3 g [0,056 mol] de tiosulfato de amonio en 15 ml de agua. Después de terminar la adición, la temperatura se eleva a 45 °C y la mezcla se agita a 45 °C durante 4 horas. A continuación la mezcla de reacción se enfría a 10 °C, se agita durante 10 minutos más, y luego el sólido se aísla por filtración con succión, se lava con 35 ml de agua y luego con 10 ml de MeOH, y se seca. De esta manera se obtienen 3,85 g de un sólido de color verde oscuro, que según el análisis HPLC está formado respecto al material de referencia por hasta un 98,3 por ciento en peso del compuesto (I-1), correspondiente a un rendimiento de 67 % del teórico.

Ejemplo 12

Una solución de 6,64 g [0,04 mol] de dicloro-maleimida (VI-2) en 40 ml de metanol se pone a 65 °C. y, en el transcurso de aproximadamente 10 minutos, se añade gota a gota una solución, asimismo calentada a 65 °C, de 13,89 g [0,056 mol] de tiosulfato de sodio pentahidratado en 40 ml de agua. Después de terminar la adición, la mezcla se agita durante hora más a 65 °C. A continuación la mezcla de reacción se enfría a 15 °C. Se añaden, 10 ml de agua y se agita durante 15 minutos. A De esta manera se obtienen 3,6 g de un sólido de color verde oscuro, que según el análisis HPLC está formado respecto al material de referencia por hasta un 99,6 % basado en el área, del compuesto (I-2), correspondiente a un rendimiento de 71 % del teórico.

Ejemplo Comparativo 1 (correspondiente a US 3364229, Ej. IX; R=H)

Una solución de 18 g [0,1 mol] de N-metil-dicloro-maleimida (VI-1) en 100 ml de etanol se pone a 75 °C. y, en el transcurso de aproximadamente 10 minutos, se añade gota a gota una solución, asimismo calentada a 75° C, de 24,8 g [0,10 mol] de tiosulfato de sodio pentahidratado en 100 ml de agua. Después de terminar la adición, la mezcla se agita durante 1 hora más a 75 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfría a 1,5 °C, se añaden 17 ml de agua, y se

agita durante 15 minutos. A continuación, el sólido se aísla por filtración con succión, se lava con 70 ml de agua y luego 30 ml de EtOH y se seca. De esta manera se obtienen 9,1 g de un sólido de color verde oscuro, que según el análisis HPLC está formado respecto al material de referencia por hasta un 94,3 % basado en el área, del compuesto (I-1), correspondiente a un rendimiento de 60,8 % del teórico.

5 **Ejemplo Comparativo 2**

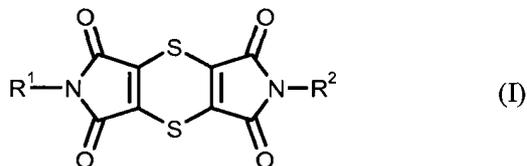
Una solución de 18 g [0,1 mol] de N-metil-dicloro-maleimida (VI-1) en 100 ml de metanol se pone a 65 °C. y, en el transcurso de aproximadamente 10 minutos, se añade gota a gota una solución, asimismo calentada a 65 °C, de 24,8 g [0,10 mol] de tiosulfato de sodio pentahidratado en 100 ml de agua. Después de terminar la adición, la mezcla se agita durante 1 hora más a 65 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfría a 15 °C, se añaden 17 ml de agua, y se agita durante 15 minutos. A continuación, el sólido se aísla por filtración con succión, se lava con 70 ml de agua y luego 30 ml de MeOH y se seca. De esta manera se obtienen 10,4 g de un sólido de color verde oscuro, que según el análisis HPLC está formado respecto al material de referencia por hasta un 89,15 por ciento en peso del compuesto (I-1), correspondiente a un rendimiento de 65,7 % del teórico.

Datos generales:

15 Condiciones de HPLC: Zorbax Eclipse Plus C18 4.6 * 50 mm 1.8 [µm], eluyente A: 0,1 % H₃PO₄, Eluyente B: acetonitrilo, Gradiente: 90/10, 20 % / min. Tasa de 5/95 (1.75), de flujo: 2 ml / min, 55 °C.

REIVINDICACIONES

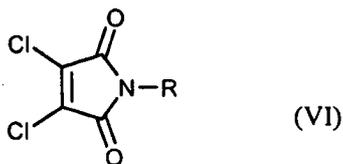
1. Un procedimiento para preparar ditiina-tetracoxi-diimidaz de Fórmula general (I)



en la que:

- 5 R^1 y R^2 son iguales o diferentes, y representan hidrógeno, o representan alquilo C_1-C_8 que está dado el caso sustituido una o más veces con halógeno, $-OR^3$, $-COR^4$, representan cicloalquilo C_3-C_7 que está dado el caso sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 , o representan arilo o aril (alquilo C_1-C_4), cada uno de los cuales está dado el caso sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , $-COR^4$ o sulfonilamino,
- 10 R^3 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o alquilcarbonilo C_1-C_4 o es arilo que está dado el caso sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 ,
- R^4 representa hidroxilo, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 ,

caracterizado por que se hacen reaccionar dicloro-maleimidaz de Fórmula (VI)



- 15 en la que R representa R^1 o R^2
- con un tiosulfato inorgánico en un disolvente o mezcla disolventes, en una relación molar entre 1,3 y 1,6 moles de tiosulfato por mol de dicloro-maleimida de Fórmula (VI).
2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por que** como tiosulfato se usan sales tiosulfato inorgánicas solubles seleccionadas entre tiosulfato de litio, tiosulfato de sodio, tiosulfato de potasio, tiosulfato de cesio, tiosulfato de magnesio o tiosulfato de amonio o mezclas de ellas.
- 20